

# Pubertad normal y sus variantes

M.T. Muñoz Calvo, J. Pozo Román

Médicos Adjuntos del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesores Asociados del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid



## Resumen

La pubertad es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, donde tienen lugar importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y relacionales. La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético y ambiental. Se producen cambios en los ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal y de la hormona de crecimiento, así como en los factores de crecimiento semejantes a la insulina, la leptina y los andrógenos. También, se producen cambios en la composición corporal y en la mineralización ósea. Se describen las variantes normales de pubertad, y se revisan los aspectos etiológicos y clínicos, los criterios diagnósticos y el tratamiento a realizar.

## Abstract

*Puberty is the transition period between childhood and adult age. There are important physical, functional, psychological and related changes during puberty. The chronology of puberty is extremely variable based on the genetic and environmental component. Changes occur in the hypothalamic-pituitary-gonadal axes and growth hormone, as well as in the growth factors similar to insulin, leptin and androgens. Changes also occur in the body composition and bone mineralization. The normal variants of puberty are described and the etiological and clinical aspects, diagnostic criteria and treatment to be performed are reviewed.*

**Palabras clave:** Pubertad; Adrenarquia; Telarquia; Ginecomastia.

**Key words:** Puberty; Adrenarche; Telarche; Gynecomastia.

*Pediatr Integral 2011; XV(6): 507-518*

## Pubertad normal

### Concepto

Es el periodo de transición entre la infancia y la edad adulta, donde tienen lugar importantes cambios físicos, funcionales, psicológicos y relacionales. Se caracteriza por la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la finalización del crecimiento somático, la adquisición de la capacidad reproductora y el logro de la talla final.

### Cambios endocrinológicos durante la pubertad

#### Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

El inicio de la pubertad depende de una serie de cambios madurativos, que se manifiestan de una manera ordenada y progresiva. Se encuentran involucrados el hipotálamo [produciendo el factor liberador de gonadotrofinas (GnRH)], las hormonas hipotalámicas liberadoras de GH (GHRH) y de somatostatina. Asimismo,

el lóbulo anterior de la hipófisis libera la hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), y la hormona de crecimiento (GH). Las gónadas producen gametos maduros (espermatozoides y ovocitos), y esteroides sexuales (andrógenos, progestágenos, estrógenos e inhibinas). Finalmente, los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs) van a contribuir al estirón de la pubertad junto con la secreción de esteroides sexuales<sup>(1)</sup> (Fig. 1).

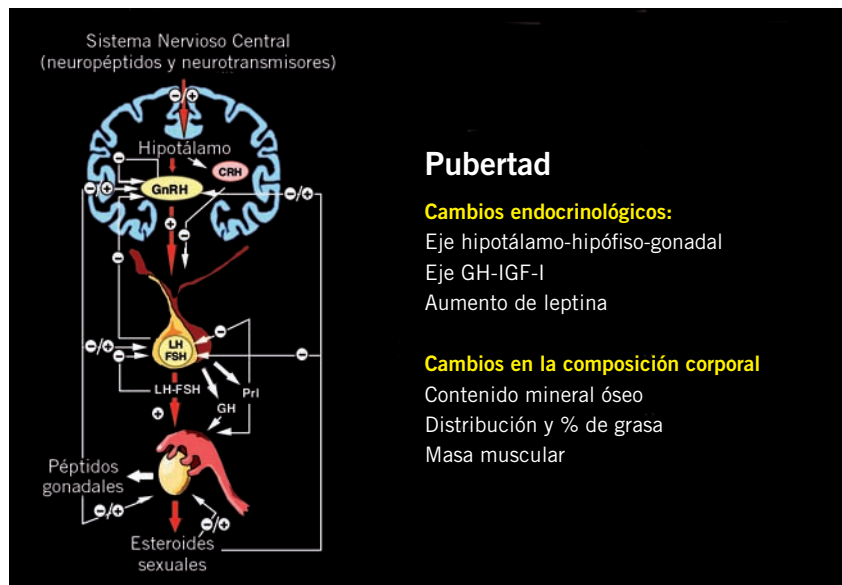


Figura 1. Cambios endocrino-metabólicos en la pubertad

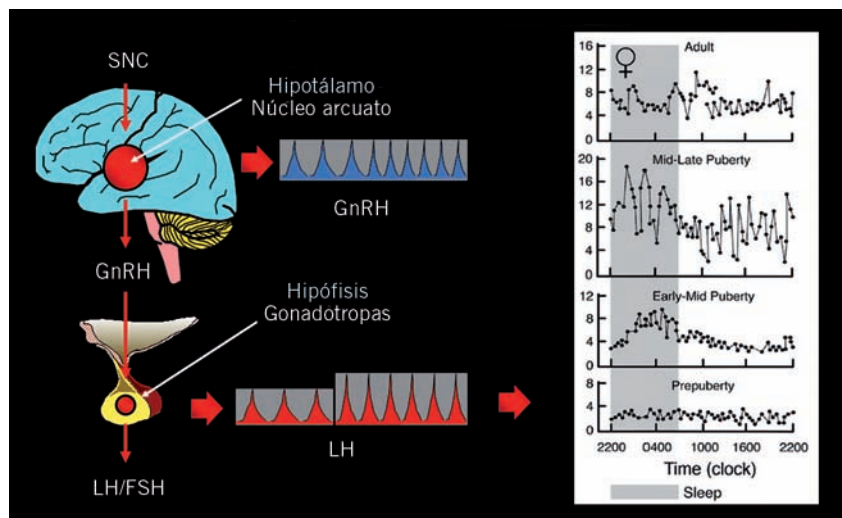


Figura 2. Marcadores del inicio de la pubertad

Tras el nacimiento, los niveles circulantes de FSH y LH se incrementan debido a una disminución de los niveles de esteroides sexuales que el recién nacido estaba recibiendo de la madre. A la edad de uno a dos años, los niveles de FSH y LH disminuyen, y quedan prácticamente suprimidos ("prepuberales") hasta el comienzo de la pubertad, que vuelven a elevarse.

En los estadios iniciales de la pubertad, el incremento en la producción de LH se produce durante el sueño; a continuación, este patrón se extiende a la FSH y, en los estadios más avanzados de la pubertad, este incremento se produce

tanto de noche como de día de ambas gonadotropinas (Fig. 2).

El desarrollo puberal quedaría regulado por un mecanismo complejo de genes interrelacionados que actúan a distintos niveles<sup>(2)</sup>: 1) incremento de estímulos excitatorios de las neuronas secretoras de GnRH (vía glutamato, kisspeptina, neurokinina, disminución de los estímulos inhibitorios, disminución del estímulo de neuronas gabaérgicas y de neuronas productoras de sustancias opiáceas); 2) las células de la glía contribuyen a la activación de la secreción de GnRH a través de la liberación de factores de crecimiento

que actúan sobre receptores de las neuronas GnRH (factor de crecimiento transformador tipo  $\beta$  [TGF $\beta$ ], factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 IGF-I); y 3) los efectos inhibitorios más importantes se efectúan por el ácido gamma aminobutírico (GABA) y las neuronas opiáceas<sup>(3)</sup>.

El aumento de la liberación de FSH y LH conlleva la estimulación de las gónadas, provocando la maduración de las células germinales y la formación de esteroides sexuales. La FSH aumenta los receptores para la LH en las células de Sertoli y la testosterona producida por estas células incrementa la acción de la FSH sobre la espermatogénesis. La FSH en el varón, al inicio de la pubertad, incrementa el volumen testicular y eleva la testosterona plasmática, que va a ser responsable del estirón puberal, del aumento de masa muscular, del desarrollo de los genitales externos e internos, de la aparición de vello sexual y pelo facial. Actuando de forma sinérgica con la FSH, regula el crecimiento y la maduración de los túbulos seminíferos<sup>(1)</sup>.

La FSH en la mujer mantiene la función de las células de la granulosa y la maduración del folículo ovárico, al tiempo que estimula la secreción de estradiol. Este es responsable del desarrollo de las mamas, de los cambios sobre los genitales externos e internos, de la distribución de la grasa corporal, del cierre del cartílago de crecimiento y, en combinación con la FSH y LH, intervienen en la maduración de los folículos primordiales.

#### Hormona de crecimiento (GH) e IGF-I

Los niveles plasmáticos de GH aumentan durante la pubertad en ambos sexos. El incremento se debe, al menos en parte, a la acción estimuladora de los esteroides gonadales, que aumentan durante el proceso puberal.

**La secreción de GH aumenta a expensas de la amplitud de los episodios de secreción pero no de la frecuencia.**

Este incremento se produce en las niñas durante la fase temprana de la pubertad y ligeramente más tarde en los varones, como corresponde al tiempo diferente del estirón puberal en ambos sexos. Los individuos con deficiencia de

GH experimentan un retraso en la pubertad, lo que sugiere que una secreción normal de esta hormona es importante para el inicio de la pubertad a una edad normal<sup>(4)</sup>.

Los niveles plasmáticos de IGF-I aumentan durante la pubertad y se correlacionan estrechamente con los niveles plasmáticos de esteroides sexuales, pudiendo ser debido, bien al efecto directo de los esteroides sexuales sobre la producción de IGF-I, o bien a un efecto indirecto mediado por el incremento en la secreción de GH. Las concentraciones séricas de IGF-I se correlacionan con la velocidad de crecimiento (VC) durante las fases iniciales del estirón puberal, pero en la pubertad tardía, cuando la VC disminuye, los niveles de IGF-I permanecen elevados y no se correlacionan con la VC<sup>(4)</sup>.

### Leptina

Es ampliamente conocido que el estado nutricional y las fuentes de energía disponibles pueden tener un intenso impacto en el comienzo de la pubertad y la función reproductora. La información sobre la energía disponible es dirigida al hipotálamo por la leptina, que desempeña una función permisiva en la regulación del comienzo de la pubertad. La leptina es un péptido con un peso molecular de 16 kDa liberado de los adipocitos. Actúa en el hipotálamo induciendo saciedad, y también a nivel central induciendo la actividad simpática y el gasto energético.

**Asimismo, la leptina induce la secreción de GnRH y gonadotrofinas a través de un mecanismo directo o indirecto, que abarca la participación de neuronas que controlan la actividad secretoria de las neuronas productoras de GnRH.**

Las concentraciones de leptina se correlacionan muy positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y, consiguientemente, transmiten información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y a otros órganos. Las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad, pero disminuyen en los varones después de iniciarse la pubertad en el estadio 2 de maduración gonadal. Estas diferencias podrían reflejar cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad<sup>(5)</sup>.

### Andrógenos

En el desarrollo normal, las glándulas suprarrenales maduran y secretan andrógenos, este fenómeno se conoce como adrenarquía, y ocurre varios años antes del comienzo de la maduración gonadal. Los andrógenos liberados por las glándulas suprarrenales estimulan el desarrollo de algunos caracteres sexuales secundarios y, una vez convertidos en estrógenos en la periferia, estimulan el crecimiento de la glándula mamaria. En ambos sexos, los andrógenos estimulan el crecimiento del vello corporal y pubiano, aceleración de la edad ósea y modificación de la conducta.

### Cambios en la composición corporal

Los cambios más importantes en la composición corporal, incluyendo alteraciones en las proporciones relativas de agua, músculo, hueso y grasa corporal, acontecen durante la pubertad. Bajo la influencia de los esteroides gonadales y la GH, se produce un incremento en el contenido mineral óseo y en la masa muscular, y el depósito de grasa alcanza el momento de máxima expresión en su dimorfismo sexual.

Durante la pubertad, se producen cambios importantes en la distribución regional de la grasa corporal. Ésta se incrementa rápidamente durante los primeros años de vida, para declinar en los siguientes cinco años. En términos generales, desde los 5 a los 10 años de edad, los varones tienen de 1 a 3 kg más de masa grasa que las niñas, pero ambos ganan masa grasa en proporciones similares. Los cambios en la distribución de la grasa corporal generan el característico patrón androide y ginoide de distribución de grasa del adolescente y del adulto.

**En las niñas, la masa grasa es aproximadamente tres veces mayor en el estadio V de Tanner que en estadio I.**

En el varón, se produce un pico de desaceleración de la masa grasa por debajo de los niveles basales en el momento en que se produce el pico máximo de velocidad de crecimiento y, posteriormente, se genera un incremento lento y menor que en las mujeres<sup>(6)</sup>.

El pico de masa muscular en las mujeres coincide con la menarquía y, posteriormente, se produce un descenso. En

los varones, la masa muscular continúa incrementándose durante el desarrollo puberal, alcanzando una mayor masa magra corporal que las niñas.

Probablemente, los cambios en la composición corporal que acontecen durante la pubertad sean mediados por la GH, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y los esteroides sexuales.

### Cambios en la mineralización ósea

La obtención de un depósito óptimo de contenido mineral óseo del esqueleto durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, va a depender de la interacción de factores nutricionales, hormonales y de los diferentes estilos de vida.

**La masa ósea de un sujeto se incrementa con la edad, el peso y la talla. Durante los tres primeros años de vida, se adquiere aproximadamente el 35% del contenido mineral óseo. Desde los cuatro años al inicio de la pubertad un 20% y, durante la adolescencia, se adquiere aproximadamente el 45% del contenido mineral óseo.**

Los niños tienen un marcado retraso relacionado con la edad en la mineralización esquelética en comparación con las niñas. Los niños continúan adquiriendo cantidades considerables de masa ósea entre los 15 y los 18 años de edad y, por consiguiente, el incremento de la masa ósea continúa progresando después del estirón puberal. Los niños con retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad acumulan masa ósea más lentamente, y podrían ser osteopénicos en la vida adulta<sup>(7)</sup>.

Los factores nutricionales son importantes en el proceso de mineralización, regulando el crecimiento y la mineralización del tejido óseo y aportando los nutrientes energéticos necesarios para la realización de este proceso. En la regulación del proceso de mineralización de la matriz ósea, diferentes hormonas desempeñan un papel importante, como es el caso de: algunos metabolitos de la vitamina D, la paratohormona (PTH) y la calcitonina, que, además, regulan el metabolismo fosfocálcico. Otras hormonas sistémicas, como la GH, factores de crecimiento, como el IGF-I, insulina, hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos y glu-

cocorticoides, también se encuentran implicados. Estudios recientes sugieren que los estrógenos, bien directamente o bien a través de la aromatización de la testosterona, son responsables del efecto permisivo sobre la ganancia ósea.

### Cambios fisiológicos durante la pubertad

La cronología de la pubertad es extremadamente variable en función del componente genético (racial y familiar) y ambiental (nutricional-afectivo-enfermedades crónicas). La secuencia en los cambios somáticos propios de la pubertad es progresiva. Las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad antes que los niños, existiendo una variación interindividual entre el comienzo y el ritmo de la pubertad, incluso entre niños del mismo sexo<sup>(8)</sup>.

Se valoran tres aspectos de la pubertad: el desarrollo genital en el varón, el desarrollo mamario en la mujer y, en ambos, el desarrollo del vello pubiano. El crecimiento puberal pasa por tres etapas, la primera es el tiempo de la mínima velocidad de crecimiento peripuberal, un fenómeno que se conoce como **"depresión prepuberal del ritmo de crecimiento"**, y que es especialmente marcado y prolongado en los pacientes con retraso puberal. La segunda etapa corresponde al **estirón puberal**, donde se produce una gran aceleración del ritmo de crecimiento, y es debido a la acción sinérgica de la hormona de crecimiento y de los esterores sexuales. En la tercera etapa, se produce la deceleración progresiva del ritmo de crecimiento, que conduce al cierre de los cartílagos de crecimiento y a la finalización del mismo.

### Pubertad en la mujer

El crecimiento mamario o telarquia, uni o bilateral, es la primera manifestación de pubertad en las niñas y acontece aproximadamente a una edad ósea de 11 años.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo de las mamas<sup>(9)</sup>, que están esquematizados en la figura 3:

- S1: corresponde al estadio infantil, no existiendo ningún grado de desarrollo mamario.
- S2: se inicia la telarquia, existiendo el botón mamario, palpándose un

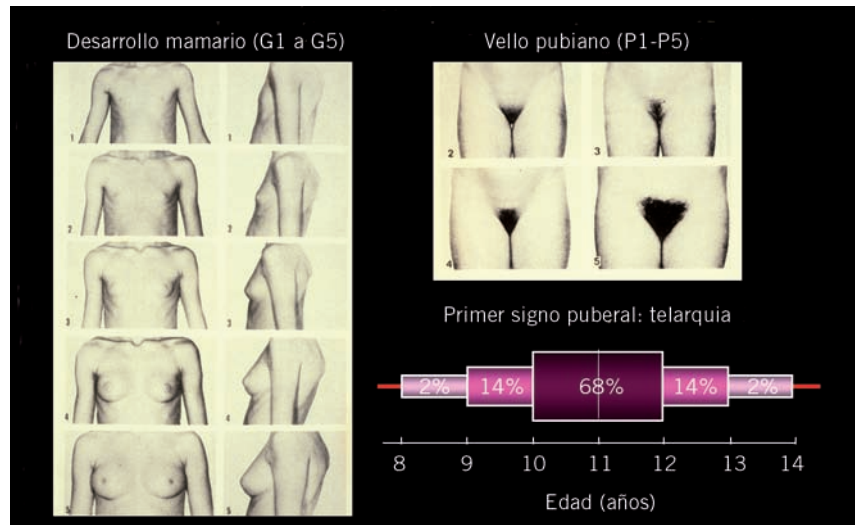


Figura 3. Secuencia de eventos puberales en la mujer (estadios de Tanner)

pequeño nódulo. La areola aumenta discretamente de diámetro.

- S3: la mama y el pezón crecen más, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral.
- S4: la areola y el pezón han crecido más, formándose una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula.
- S5: corresponde al estadio de la mama adulta.

Se han descrito 5 estadios de desarrollo del vello pubiano (Fig. 3):

- P1: sin vello pubiano.
- P2: comienza a aparecer vello ligeramente rizado o no, algo pigmentado y disperso, situado en labios mayores.
- P3: el vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, oscuro y fuerte.
- P4: el vello pubiano es similar al de la mujer adulta, ocupando una superficie menor que en ésta.
- P5: el vello pubiano presenta una morfología de triángulo invertido, que puede extenderse a la cara interna de los muslos.

**El estirón puberal se inicia en el estadio II de Tanner, coincidiendo con la aparición del botón mamario y alcanzando el pico máximo de velocidad de crecimiento (VC) en el estadio III (VC de  $9 \pm 2$  cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento de la talla de aproximadamente 20 cm.**

El útero comienza a aumentar lenta y progresivamente de tamaño a partir de los 9 años, especialmente el cuerpo, hasta alcanzar una longitud de 6-8 cm. Posteriormente, se desarrolla el endometrio con la visualización de una línea de ecodensidad más alta en el centro del útero, denominada línea endometrial. En los ovarios, a partir de los 9 años se produce aumento del estroma y se van desarrollando progresivamente los folículos, que no suelen superar los 5-7 mm. El volumen ovárico permanece relativamente estable durante la infancia y por ello se puede afirmar que un tamaño inferior a 1 ml se considera prepuberal. En la pubertad, existe un crecimiento importante de éste y continúa incluso hasta después de la menarquía. Existe una relación entre el tamaño ovárico y el estadio puberal; para el estadio I, el volumen ovárico es de  $0,7 \pm 0,4$  ml, para el estadio II, de  $1,6 \pm 0,9$  ml, para el estadio III, de  $3,5 \pm 1,8$  ml y para los estadios IV-V, de  $7,4 \pm 4,8$  ml.

La menarquía se produce aproximadamente dos años después del inicio puberal, y cuando el estirón puberal está prácticamente finalizado, coincidiendo con el estadio IV de Tanner, aunque el 25% de las niñas pueden tener la menarquía en el estadio III. En nuestro país, la menarquía acontece aproximadamente a los  $12,5 \pm 0,8$  años. Los ciclos menstruales tienden a ser anovulatorios en más de la mitad de los casos hasta dos años después de la menarquía. El creci-



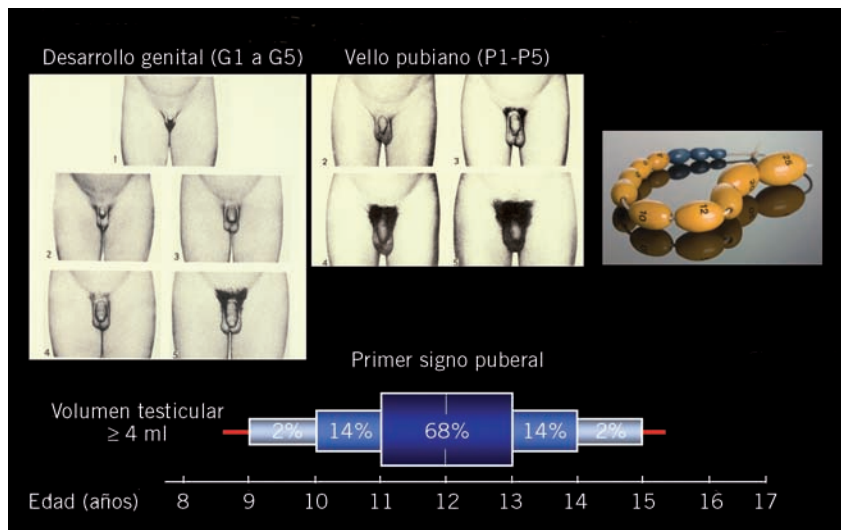


Figura 4. Secuencia de eventos puberales en el varón (estadios de Tanner)

miento posmenarquia es muy variable, entre 4 y 11 cm, con una media de 7 cm. El crecimiento cesa a una edad media de 17,3 años.

#### Pubertad en el varón

La primera manifestación de desarrollo puberal es el aumento del tamaño testicular y de la bolsa escrotal, que se enrojece y adquiere mayor rugosidad, y acontece a una edad ósea de 13 años. El vello pubiano puede aparecer simultáneamente pero, en general, suele hacerlo más tardíamente, unos seis meses después. El volumen testicular se medirá con el orquidómetro de Prader. Los volúmenes de 1 a 3 ml son característicos del estadio prepuberal; un volumen de 4 ml señala inicio de pubertad, y volúmenes de 10-12 ml son característicos de la pubertad media. La mayoría de los adultos alcanzan los 15, 20 ó 25 ml de volumen testicular, si bien algunos individuos no sobrepasan los 12 ml.

Se distinguen cinco estadios del desarrollo de genitales externos<sup>(9)</sup>, que están esquematizados en la figura 4:

- **G1:** corresponde al estadio infantil. El volumen testicular es inferior a 4 ml. Sin vello pubiano.
- **G2:** el volumen testicular es igual o superior a 4 ml.
- **G3:** el pene aumenta de tamaño, afectando más a su longitud. El volumen testicular oscila entre 6 y 12 ml.

- **G4:** el pene aumenta en longitud y circunferencia, el glándula se encuentra desarrollado. El volumen testicular se sitúa entre 12-15 ml.
- **G5:** el volumen testicular es superior a 15 ml.

Respecto al **vello pubiano**, existen cinco estadios (Fig. 4):

- **P1:** sin vello pubiano.
- **P2:** el escroto se hace más rugoso, aumenta de tamaño y adquiere un color más oscuro. Aparición de algún vello largo y pigmentado en la base del pene y del escroto.
- **P3:** el vello pubiano es más oscuro y rizado, ocupando el área que corresponde a la sínfisis del pubis.
- **P4:** el vello pubiano tiene las características del adulto.
- **P5:** el vello pubiano ocupa toda el área pubiana y se extiende por la cara interna de los muslos y la línea alba.

El vello facial aparece de forma tardía sobre las comisuras del labio superior, y alcanza la distribución adulta cuando se ha completado el desarrollo de los genitales externos.

**El estirón puberal se inicia en estadio III de Tanner, coincidiendo con el crecimiento longitudinal del pene, alcanzándose el pico máximo de VC durante el estadio III (VC 10,5 ± 2 cm). Durante los tres años de máximo crecimiento en la adolescencia, se produce un incremento medio de la talla de 25 cm, y el crecimiento cesa a una edad media de 21,2 años.**

## Variantes normales de la pubertad

### Adrenarquia prematura

Se caracteriza por la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y de los 9 años en el niño, debido al incremento de la producción de andrógenos suprarrenales. La aparición de vello pubiano puede ser un hecho aislado o puede ir acompañado de vello axilar, piel grasa, acné leve y aumento del olor corporal. Es más frecuente en niñas que en niños, siendo infrecuente por debajo de los 5 años de edad. La mayoría de las veces es una situación benigna y autolimitada, seguida de una pubertad normal.

El origen parece deberse a una maduración precoz de la zona reticular de la glándula suprarrenal, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales, con un aumento de la actividad 17,20 liasa del citocromo P-450c17. Estos cambios producen un aumento de la DHEA y, fundamentalmente, de la forma sulfato (DHEAS), lo que se conoce como adrenarquia y cuya expresión clínica es la pubarquia<sup>(10)</sup>.

Los andrógenos suprarrenales, particularmente la DHEA, la DHEA-S, la delta-4 androstendiona y la testosterona, se encuentran moderadamente elevados para la edad cronológica; pero, en la mayoría de los casos, sus niveles son adecuados para el estadio de desarrollo del vello pubiano. En algunas ocasiones, la pubarquia se asocia a niveles normales de andrógenos suprarrenales, este hecho podría ser debido a un aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción androgénica.

La clínica se caracteriza por la existencia de vello pubiano de tipo sexual, localizado en la cara interna de los labios en las mujeres y en el escroto en los varones, pudiendo invadir ligeramente el pubis. Puede acompañarse de vello axilar, acné y aumento del olor corporal. Puede observarse una aceleración del ritmo de crecimiento, así como un incremento ligero de la maduración ósea, sin efectos negativos sobre el inicio de la pubertad ni sobre la talla final<sup>(11)</sup>.

Sin embargo, el seguimiento pospuberal de estos pacientes demuestra una incidencia elevada de síndrome de ovario poliquístico (SOP), especialmen-

te las que tuvieron un peso bajo al nacer para la edad gestacional, y que suele ser detectable después de un intervalo libre de tres o más años postmenarquia. Se acompaña en la mayoría de los casos de hiperinsulinismo en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa y de un perfil lipídico aterogénico. Por tanto, es necesario un seguimiento de estas pacientes desde el periodo prepuberal hasta la adolescencia para detectar y tratar posibles manifestaciones hiperandrogénicas. Tanto la pubarquia prematura como el SOP son factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico<sup>(12)</sup>.

Los signos de virilización, como hipertrofia de clitoris o exagerada aceleración de la maduración ósea, deben hacer pensar en un aumento patológico de andrógenos.

En la evaluación del paciente, debe constar la historia clínica detallada, examen físico y valoración del crecimiento y de la edad ósea. Si la edad ósea es adecuada a la edad cronológica, los niveles de DHEAS son adecuados para el estadio de vello pubiano y la predicción de talla adulta se corresponde con la talla genética, lo más probable es una adrenarquia prematura. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con una pubertad precoz central, un tumor virilizante suprarrenal o gonadal, o bien la exposición a tratamiento con corticoides tópicos o gonadotropinas exógenas (Algoritmo 1).

En un porcentaje variable de pacientes, la pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC-NC). Es una deficiencia enzimática parcial, con actividad 21 OH suficiente para la síntesis de mineralcorticoides y cortisol, que se acompañan de una superproducción de andrógenos de aparición tardía<sup>(13)</sup>. Clínicamente, se caracteriza por un cuadro de hiperandrogenismo; habitualmente, aparece en la segunda infancia o en edades peri o postpuberales, que cursa con pubarquia prematura, aceleración de la edad ósea, hirsutismo, acné, irregularidades menstruales, alopecia en región temporal e infertilidad. Algunos individuos, tanto varones como mujeres, pueden no manifestar síntomas de la enfermedad, aunque en ellos se demuestren alteraciones bioquímicas comparables a los

que tienen síntomas, esta situación se denomina HSC-NC forma críptica.

El diagnóstico de la HSC-NC se realiza mediante la prueba de estimulación con ACTH, que sólo se realizará en aquellos pacientes que presentan una edad ósea avanzada o signos clínicos de adrenarquia prematura atípica o niveles basales de andrógenos suprarrenales elevados, o cualquier combinación de los tres criterios. En niños prepuberales, cifras basales de 17OH progesterona superiores a 1 ng/ml y en pacientes pospuberales niveles basales superiores a 2 ng/ml en fase folicular indicarían la necesidad de realizar un test de estimulación con ACTH. Los niveles plasmáticos basales de androstendiona, DHEAS y testosterona suelen ser normales o discretamente elevados, y no son útiles para el diagnóstico<sup>(14)</sup>.

La confirmación genética molecular del déficit de la 21-OH se realizará mediante el estudio del gen CYP21A2 (antes denominado CYP21B). Mutaciones en este gen, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), son las responsables del déficit enzimático. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la forma no clásica son Val281Leu (exón 7), Pro30Leu (exón 1) y Pro453-Ser (exón 10). Existen también portadores de mutaciones severas<sup>(15)</sup>.

La pubarquia prematura es una variante de la normalidad y, por lo tanto, no precisa tratamiento. Se deben realizar controles periódicos cada 6 meses hasta el final de la pubertad; ya que, un porcentaje de estas niñas pueden presentar posteriormente un hiperandrogenismo ovárico funcional, un hiperinsulinismo prepuberal y una obesidad en la adolescencia.

En la HSC-NC, la síntesis de cortisol y aldosterona, así como la respuesta al estrés son normales; por tanto, el tratamiento con esteroides no es esencial, ya que estos pacientes no presentan insuficiencia suprarrenal. Si existen signos clínicos de hiperandrogenismo, el tratamiento se realizará con glucocorticoides. Hasta la finalización del crecimiento, se utilizará hidrocortisona entre 8-10 mg/m<sup>2</sup>sc/día. Posteriormente, se puede administrar prednisona 5-7,5 mg en dos dosis o dexametona 0,25-0,25 mg en una única dosis nocturna, obteniendo mejoría del acné y del hirsutir-

mo, regularizar los ciclos menstruales y normalizar las concentraciones de andrógenos.

### Telarquia prematura

Es la aparición de desarrollo mamario en niñas antes de los 8 años de edad, sin ir acompañado de otros signos de maduración sexual. En la mayoría de los casos, el tamaño mamario es fluctuante. Puede estar presente desde el nacimiento, pero la mayoría suele aparecer entre los 3 y 12 meses de edad, presentando una velocidad de crecimiento y una edad ósea normal. La incidencia de telarquia prematura es de aproximadamente 20/100.000 pacientes/año, apareciendo en el 60% de los casos antes de los 2 años de edad.

El mecanismo involucrado en el desarrollo de la telarquia prematura es desconocido. Podría ser debido a la presencia de activación parcial del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico con excesiva producción de FSH, que induciría en las niñas el desarrollo de uno o varios quistes foliculares en cada ovario, durante el primer año de vida. Se han propuesto además: aumento de la sensibilidad de la mama a los estrógenos, secreción transitoria de estradiol por quistes foliculares ováricos, y presencia de contaminantes naturales y químicos con actividad estrogénica en el ambiente y en las cadenas de alimentación<sup>(16)</sup>.

**La clínica se caracteriza por la presencia de telarquia uni o bilateral, benigna, fluctuante y, autolimitada (Fig. 5). Sin alteraciones ni en el ritmo de crecimiento, ni en la maduración ósea.**

La telarquia exagerada es una telarquia prematura con mamas bien desarrolladas junto con una edad ósea acelerada e incremento en el ritmo de crecimiento, aunque sin progresión a pubertad completa. Existe una respuesta mayor de FSH tras estímulo con GnRH, y dichos niveles podrían estimular en el ovario el aumento de la secreción de estradiol. Algunos casos podrían ser debidos a mutaciones activadoras en el gen GNAS<sup>(17)</sup>.

Se debe realizar una historia clínica detallada, recogiendo principalmente la edad de aparición de la telarquia y la posible exposición de la niña a la acción de los estrógenos externos, y valorar la



**Figura 5.** Telarquia prematura aislada en una niña de 9 meses

edad ósea. El test de estimulación con GnRH demuestra una respuesta predominante de FSH sobre LH en los casos de telarquia prematura; por el contrario, en la pubertad precoz central, los valores de LH predominan sobre los de FSH. En caso dudoso, es necesario un seguimiento clínico, y repetir el test de GnRH para realizar el diagnóstico correcto. Utilizando técnicas convencionales, los niveles de estradiol suelen ser normales, aunque en la utilización de técnicas ultrasensibles se observan valores superiores en las niñas prepúberes con telarquia prematura, que no llegan a alcanzar los rangos puberales. La ecografía ovárica nos ayuda en el diagnóstico diferencial de telarquia prematura y pubertad precoz inicial, destacando el aumento de volumen del útero y de los ovarios en los casos de pubertad precoz central. En la telarquia prematura, se puede observar una mayor incidencia de microquistes ováricos. La ecografía, además, nos permite descartar la posibilidad de un quiste ovárico productor de estrógenos (Algoritmo 2).

Se debe tranquilizar a los padres sobre la benignidad y autolimitación del cuadro clínico, compatible con un futuro desarrollo puberal normal. Se deben realizar controles clínicos periódicos hasta el inicio del desarrollo puberal. El tratamiento con análogos de GnRH en pacientes con telarquia exagerada no produce efectos significativos sobre el tamaño de la glándula mamaria, la velocidad de crecimiento o la maduración ósea, cuando éstas se encuentren discretamente aceleradas.

#### Menarquia prematura

Aparición de sangrado vaginal aislado o periódico en niñas entre 1 y 9 años

de edad, sin otros signos de desarrollo sexual secundario. Posteriormente, presentan una pubertad normal con menstruaciones normales.

La causa todavía es desconocida, pero diferentes estudios han demostrado una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisiario con aumento de la pulsatilidad durante el sueño de la FSH y la LH, siendo los pulsos de LH de baja amplitud, pero con un patrón de frecuencia puberal. Puede existir un incremento transitorio de los niveles de estradiol<sup>(18)</sup>.

Deben excluirse otras causas de menarquia prematura, como el síndrome de McCune-Albright antes de que aparezcan otras manifestaciones de precocidad sexual. Deben descartarse los sangrados vaginales independientes de alteraciones hormonales, como: exposición a estrógenos exógenos, alteraciones hemorrágicas, traumatismos o abusos sexuales. Asimismo, deben descartarse los cuerpos extraños vaginales (acompañados de leucorrea fétida), vulvovaginitis y lesiones vulvares. Las infecciones del cuello uterino y los tumores vaginales o cervicales, como el sarcoma botroide, deben excluirse. Independientemente de las causas orgánicas referidas, se han descrito niñas con menarquia prematura de origen funcional, en las que es posible detectar pulsatilidad de la LH de baja amplitud durante el sueño; sin embargo, tras estímulo con GnRH la respuesta de las gonadotrofinas es de tipo prepuberal, es decir, con predominio de la FSH.

Ante una menarquia prematura aislada no debe realizarse ningún tipo de tratamiento, debiéndose realizar controles periódicos clínicos.

#### Pubertad adelantada

Cuando el proceso puberal fisiológico se inicia entre los 8 y 9 años de edad cronológica en las niñas y entre los 9 y 10 años de edad cronológica en los niños, es que están comenzando su desarrollo puberal en uno de los extremos de la curva de distribución normal del inicio puberal. La evolución de la pubertad en estos niños tiene la misma secuencia normal de progresión de los signos puberales en ambos sexos<sup>(19)</sup>.

Los estudios hormonales demuestran una activación del eje hipotálamo-hipó-

fiso-gonadal, por lo que los niveles de esteroides sexuales aumentan de forma progresiva, tal como ocurre durante la pubertad normal. La edad ósea de estos niños puede estar ligeramente acelerada, y, en general, está más de acuerdo con el desarrollo puberal que con la edad cronológica.

No precisan tratamiento específico. Los criterios fundamentales para decidir si algunos de estos pacientes deben ser tratados con análogos de GnRH son: su pronóstico de talla y su función psicosocial en relación con su desarrollo sexual algo prematuro. No obstante, no se debe recomendar el tratamiento con análogos de GnRH en la mayoría de los pacientes con pubertad adelantada, ya que no se obtiene mejoría de la talla final en la mayoría de los casos.

#### Ginecomastia puberal

Es el crecimiento glandular uni o bilateral en varones en fase de desarrollo puberal. En el 50-60% de los varones en fase de desarrollo puberal presentan algún grado de ginecomastia, principalmente en los estadios III y IV de Tanner. Esta amplia variabilidad es debida a variaciones étnicas, a las edades y estadios de desarrollo sexual de los adolescentes estudiados y, sobre todo, en los criterios establecidos para definirla. Existen diferencias raciales, y se ha reseñado una menor frecuencia en la raza negra respecto a la blanca.

La conversión extraglandular de andrógenos plasmáticos mediante aromatización en músculo, grasa y piel, es la fuente principal de estrógenos en el varón. La ginecomastia puberal se asocia con una proporción elevada del cociente estrógenos/andrógenos. También, podría intervenir en su producción un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a unos valores normales de estradiol<sup>(20)</sup>.

Se debe realizar una historia clínica y una exploración física adecuadas.

**El aumento de volumen mamario en un adolescente sano se inicia tras el comienzo de la pubertad normal (estadio III de Tanner). Al inicio suele ser unilateral, no sobrepasando los márgenes de la areola, de consistencia firme, no adherida, ligeramente dolorosa a la presión y de un diámetro menor de 4 cm.**

**Tabla I.** Diagnóstico diferencial entre la ginecomastia puberal y la patológica

	<i><b>Ginecomastia puberal</b></i>	<i><b>Ginecomastia patológica</b></i>
Edad	Puberal	A cualquier edad
Inicio pubertad	Antes de la ginecomastia	Después de la ginecomastia
Desarrollo genital	Estadio III-IV de Tanner	Acorde a su edad o hipogenitalismo
Frecuencia	Muy frecuente	Poco frecuente
Evolución	Transitoria	Permanente
Enfermedad crónica	Ausente	Presente
Exploración	Botón mamario	Asimetría, dura
Dolor	Local leve	Local más intenso
Galactorrea	Ausente	Puede estar presente
Exploración general	Normal	Síntomas de enfermedad de base
Analítica general y hormonal	Normal	Alterada o normal
Tratamiento	No precisa	Etiológico

**Tabla II.** Fármacos y otras sustancias que se asocian con ginecomastia

<b>Hormonas</b> Estrógenos y derivados (cosméticos, alimentos, fitoestrógenos) Esteroides anabólicos y andrógenos aromatizables Antiandrógenos (acetato de ciproterona, flutamida, espironolactona) Clomifeno Desoxicorticosterona. Fludrocortisona Hormona de crecimiento Gonadotropina coriónica Insulina	<b>Quimioterápicos</b> Ciclofosfamida, clorambucilo, cisplatino, vincristina, metotrexate
<b>Acción sobre el sistema nervioso central</b> Haloperidol, risperidona, antipsicóticos Antidepresivos tricíclicos Sulpiride Diacepam Fenitoína Inhibidores de la recaptación de serotonina	<b>Cardiovascular</b> Digitoxina, amiodarona Inhibidores de la ECA: captopril, enalapril Antihipertensivos: metildopa, reserpina Antagonistas del calcio: nifedipino, verapamilo
<b>Antibióticos</b> Antituberculosos: isoniazida, etionamida Antimicóticos: ketoconazol, metronidazol	<b>Otros</b> Alcohol Penicilamina Vitamina D Vitamina E Lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fenofibrato Teofilina Penicilamina Metadona Marihuana Heroína Anfetaminas Ginseng Antiretrovirales de alta actividad
<b>Antiulcerosos</b> Cimetidina, ranitidina, omeprazol	

Si el tamaño es igual o superior a 5 cm se tratará de una macromastia (Tabla I).

Se debe investigar la posible administración tópica o por vía general de fármacos (Tabla II), y se debe reseñar la edad de comienzo así como otros signos de producción hormonal, como: vello pubiano o axilar, tamaño del pene y testículos, olor corporal y aumento de la VC. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con distintas endocrinopa-

tías, enfermedades crónicas y tumores, entre otros. Se deben realizar estudios de función hepática, renal y tiroidea en niños en que se sospechen enfermedades crónicas. Asimismo, en los casos en que se sospeche patología, debe valorarse la realización de niveles de FSH, LH, testosterona libre, DHEAS y prolactina. Deberá realizarse un cariotipo si se sospecha un síndrome de Klinefelter.

No se debe realizar ningún tipo de tratamiento ante una ginecomastia pu-

beral. En el 90% de los casos, se resuelve espontáneamente en un periodo de dos años si el diámetro es menor de 4 cm. Se realizarán controles clínicos cada 3-6 meses y medir el tamaño de la mama. Si no se resolviera, el tratamiento médico más eficaz sería reducir el cociente estrógenos/andrógenos mediante la utilización de antiestrógenos o inhibidores de la aromatasa<sup>(21)</sup>. En la actualidad, los más utilizados son el tamoxifeno y la testolactona. El tamoxifeno es un anties-



trógeno que actúa compitiendo con los estrógenos por sus receptores. Se administra a dosis de 10 mg/día, durante 6 meses y suele ser bien tolerado y eficaz. Se han producido regresiones de hasta el 80% de la ginecomastia y por su seguridad es el tratamiento de elección. La testolactona es un inhibidor de la aromatasa, que bloquea la conversión de andrógenos a estrógenos. Si existen problemas psicológicos importantes se puede realizar tratamiento médico si la glándula es menor de 6 cm de diámetro y posee una evolución clínica menor de 4 años. Si la ginecomastia ha evolucionado un largo tiempo y se ha producido un aumento de la hialinización del estroma y del tejido fibroso, el tratamiento médico es inefectivo. El tratamiento quirúrgico será necesario en casos de macromastia y de más de 4 años de evolución o cuando la glándula se haya fibrosado, siendo el tratamiento de elección la mamoplastia periareolar o transareolar.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, Sippell W, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121(Suppl 3): S192-207.
- 2.\*\*\* Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U. Contribution of glial-neuronal interactions to the neuroendocrine control of female puberty. *Eur J Neurosci*. 2010; 32: 2003-10.
- 3.\*\* Sam AH, Dhillon WS. Kisspeptin: a critical regulator of puberty and reproductive function. *Curr Drug Targets*. 2010; 11: 971-7.
- 4.\*\* Rogol AD. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev*. 2010; 17: 77-85.
- 5.\* Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 980S-4S.
- 6.\* Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, Mauras N, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*. 2005; 26: 114-46.
- 7.\* Pérez-López FR, Chedraui P, Cuadros-López JL. Bone mass gain during puberty and adolescence: deconstructing gender characteristics. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 453-66.
- 8.\*\*\* Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr Dev*. 2010; 17: 44-51.
- 9.\* Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1962. p. 37.
- 10.\*\* Ghizzoni L, Gasco V. Premature pubarche. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73: 420-2.
- 11.\*\*\* Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett T, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarche - novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011 doi: 10.1530/EJE-11-0223.
- 12.\* Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009; 10: 63-76.
- 13.\* Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 625105. Epub 2010 Jun 30.
- 14.\*\* Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1135: 95-8.
- 15.\*\*\* Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133-60.
- 16.\* Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 5: 760-5.
- 17.\*\* Zhu SY, Du ML, Huang TT. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21(6): 533-8.
- 18.\* Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Early influences on the tempo of puberty. *Horm Res*. 2006; 65(Suppl 3): 105-11.
- 19.\* Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.
- 20.\* Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 375-82.
- 21.\* Maidment SL. Question 2. Which medications effectively reduce pubertal gynecomastia? *Arch Dis Child*. 2010; 95: 237-9.

## Bibliografía recomendada

- Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, García-Galiano D, Aguilar E, et al. Early Metabolic Programming of Puberty Onset: Impact of Changes in Postnatal Feeding and Rearing Conditions on the Timing of Puberty and Development of the Hypothalamic Kisspeptin System. *Endocrinology*. 2011, doi: 10.1210/en.2010-1415.

Revisión importante sobre el inicio de la pubertad, que parece depender de un equilibrio entre la actividad de los neurotransmisores estimuladores e inhibidores sobre las neuronas productoras de GnRH. Destacando principalmente las neuronas secretoras de GnRH, como la kisspeptina.

- Marcos MV, Ferrer A, Ibáñez L. Pubertad normal y variantes de la normalidad. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 10ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 1079-86.

Revisión exhaustiva de las variantes normales de pubertad, interesante para el pediatra.

- Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett T, Stewart PM, Krone N, Arlt W. Premature adrenarche - novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011 doi: 10.1530/EJE-11-0223.

El origen de la pubarquia parece deberse a una maduración precoz de la zona reticular de la glándula suprarrenal, que origina una mayor producción de andrógenos suprarrenales. Tanto la pubarquia prematura como el SOP son factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico.

- Siklar Z, Ocal G, Adiyaman P, Ergur A, Berberoglu M. Functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with obesity and/or premature pubarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 475-81.

El hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) está considerado como una forma de síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la adolescencia. Existen escasos datos en el periodo prepuberal, aunque una de las manifestaciones del SOP es la pubarquia prematura. Las niñas prepúberes con obesidad o resistencia a la insulina tienen alto riesgo de desarrollar SOP después de la pubertad. Este estudio evalúa a las niñas prepúberes con pubarquia prematura y/u obesidad.

- Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 5: 760-5.

Revisión y diagnóstico diferencial sobre la telarquia prematura, telarquia extrema y pubertad precoz.

## Caso clínico

Niña de 10 años y 8 meses de edad, enviada a la consulta de endocrinología pediátrica por su pediatra de Atención Primaria por pubarquia y axilarquia desde los 7 años de edad, talla alta, incremento del ritmo de crecimiento en los dos últimos años y edad ósea avanzada.

### Antecedentes familiares

Madre sana, talla de 156,5 cm, menarquia a los 14 años. Padre 167 cm y pubertad adelantada.

Una hermana de 14 años, con menarquia a los 13 años. Dos tías paternas con hiperandrogenismo. Sin otros antecedentes de interés.

### Antecedentes personales

Embarazo y parto asistencial normales, con un peso al nacer de 3.250 g y una longitud de 49 cm. Periodo neonatal: normal. Lactancia materna: 18 meses; sin intolerancias alimentarias.

### Exploración física

Peso: 50,5 kg (p50). Talla: 154,3 (> p97, +2,2 DE). Talla genética:  $155 \pm 5$  cm. TA: 110/60.

Buen estado general. Coloración normal de piel y mucosas. Sin adenopatías. Fenotipo normal, con ligera hipertrofia muscular. Leve acné en cara y espalda. Escala de Ferriman: 10. Cardiopulmonar y abdomen normal. Genitales femeninos normales. Sin hipertrofia de clítoris. Tanner III (telarquia 3, pubarquia 4, axilarquia c).

### Estudios complementarios

Hemograma: fórmula y recuentos normales.

Bioquímica general: normal.

*Estudio hormonal:*

TSH (mUI/ml): 4,5 (vn: 0,5-6), T4 libre (ng/dl): 0,99 (vn: 0,65-1,4).

DHEAS (ng/ml): 1.023 (vn: 80-720), testosterona (ng/ml): 1,3 (vn: 0,1-0,4).

Delta-4-androstendiona (ng/ml): 1,3 (vn: 0,16-0,7).

Test de ACTH:

	0'	60'
Cortisol (mcg/dl)	15,9	21,3
17OH progesterona (ng/ml)	>22,5	>53

Test LHRH: LH (mUI/ml): basal 8,2, pico 22,4; FSH (mUI/ml): basal 5,2, pico 10.

Estradiol (pg/ml): 17 (vn: 2-10).

Edad ósea: 12 años para una edad cronológica de 10 años y 6 meses.

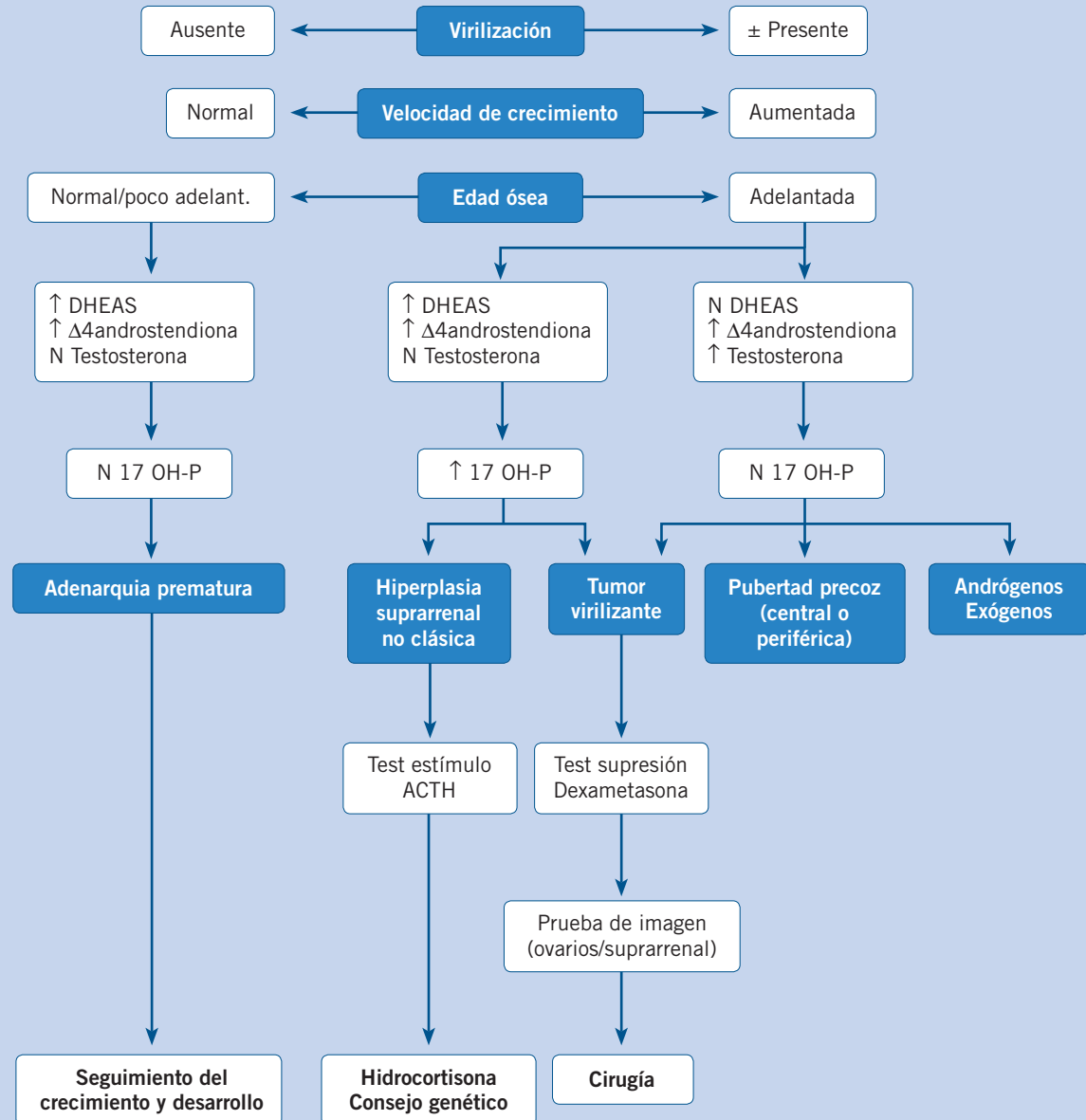
Ecografía pélvica: útero puberal con ligera línea endometrial y ovarios de tamaño y ecoestructura normales.

Estudio molecular del gen CYP21A2: Val281Leu/655C-G (intrón 2) (mutación leve/severa).

### Evolución

La niña comienza tratamiento con hidroaltesona a 10 mg/m<sup>2</sup> sc/día de manera irregular. Su cuadro de hirsutismo empeoró llamativamente, provocándole un rechazo situacional y afectación psicológica. A los 12 años tiene la menarquia. Presenta oligomenorrea en los años siguientes. A los 13 años, con talla adulta final de 158 cm, se cambia tratamiento a dexametasona (0,375 mg/día). El hirsutismo y el acné no mejoran, las irregularidades menstruales persisten, por lo que se asocia un anticonceptivo oral. Después de 2 años de buen cumplimiento terapéutico ha mejorado el hiperandrogenismo clínico y analítico. La paciente ha recibido consejo genético para el día que desee ser madre dado que uno de los alelos que presenta es una mutación grave.

### Algoritmo 1. Pubarquia precoz



## Algoritmo 2. Telarquia precoz

